

От редакции. Уважаемые коллеги! Мы продолжаем публиковать интересные лекции и доклады, прозвучавшие на конференциях и конгрессах, организуемых Союзом педиатров России. Традиционно мы стараемся минимизировать текст, и значительную часть информации представляем в виде слайдов, продемонстрированных во время выступления. В этом номере вашему вниманию предлагаем лекцию руководителя отдела детских инфекций (Университет Эрлангена, Германия) профессора Й.П. Гуггенбихлера (рис. 1, 2), которая вызвала большой интерес у российских коллег уже только своим названием и собрала широкую аудиторию. А по окончании доклада лектор еще долго отвечал на вопросы детских докторов и по прочитанной теме, и в целом по проблеме современного фитониринга.

Эффективная профилактика бактериальной суперинфекции фитопрепаратами при вирусной инфекции дыхательных путей

Контактная информация:

Й.П. Гуггенбихлер, профессор, Университет Эрлангена, Германия

Адрес: 91054, Эрланген, Нюрнберг, Schlossplatz 4, e-mail: info@uk-erlangen.de

Статья поступила: 19.02.2014 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

Как известно, при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у младенцев и детей раннего возраста риск развития бактериальной суперинфекции [дакриоцистит, средний отит (рис. 3), синусит] составляет 20–25%. В этой связи профилактика бактериальной суперинфекции является важным компонентом комплексной терапии у данной категории детей, однако, неоправданно часто практикующие врачи применяют антибактериальные препараты, которые, по статистике, назначают 70% пациентов с ОРВИ. К драматическому росту распространения мультирезистентных микроорганизмов приводит неправильное и избыточное использование антибиотиков. При этом основными ошибками являются:

- назначение антибиотика для профилактики вирусных инфекций;
- необоснованное применение антибиотиков широкого спектра действия;
- местное применение антибиотиков;
- ошибочные суточные дозы и интервалы между приемами (незнание фармакодинамики).

В результате увеличивается число резистентных микроорганизмов:

- метициллинустойчивого золотистого стафилококка (MRSA);
 - устойчивого/резистентного к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* [мутации белков, кодирующих (encoding) связывание с пенициллином];
 - устойчивых к макролидам стрептококков и пневмококков;
 - *Escherichia coli*, устойчивой к фторхинолонам и аминогликозидам;
 - ESBL-продуцирующих *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Enterobacter* при инфекциях мочевых путей.
- Кроме того, антибиотики не следует использовать для профилактики бактериальной суперинфекции по причинам:
- ограниченной профилактической эффективности;
 - воздействия на нормальную микрофлору человека:
 - выявление устойчивых микроорганизмов (микрофлоры кишечника, ротовой полости, кожи);
 - стимулирование развития устойчивости путем применения субингибирующих концентраций и т.д.;
 - отсутствия воздействия на микроорганизмы в биопленках (хронический синусит, отит среднего уха);

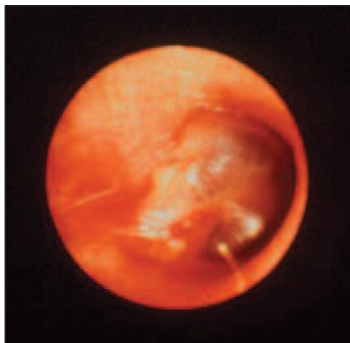
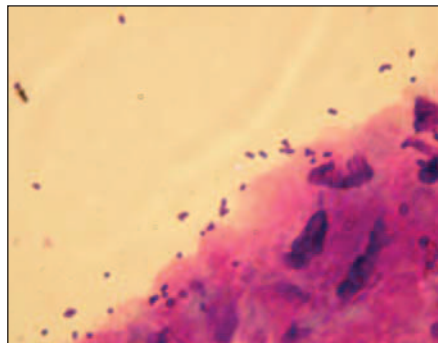
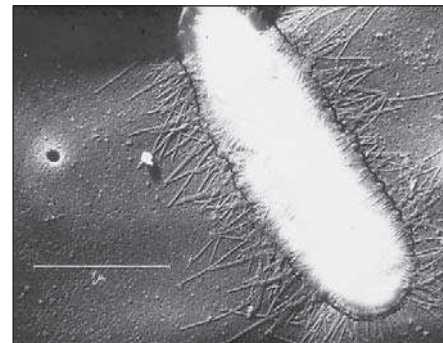
113

Рис. 1. Председатели симпозиума: профессора В.К. Таточенко и М.Д. Бакрадзе; лектор — профессор Й.П. Гуггенбихлер



Рис. 2. Профессор Й.П. Гуггенбихлер



Рис. 3. Средний отит**Рис. 4.** *S. pneumoniae* — адгезия на клетках назального эпителия**Рис. 5.** Изображение уropатогенного штамма *E. coli*, полученного при помощи электронного микроскопа

- побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

В последние годы фармацевтическая индустрия снижает усилия по разработке новых антиинфекционных препаратов, особенно антибактериальных и противопаразитарных агентов и вакцин, из-за высоких затрат на разработки и клинические исследования, а также из-за регуляторных сложностей. С учетом растущей антибиотикорезистентности эта тенденция может стать драматической, и она уже наблюдается в США, Японии, особенно остро вопрос стоит в Европе.

В то же время формирующаяся устойчивость к антибиотикам продолжает исчерпывать наш запас эффективных антибиотиков, что делает возможным всемирную катастрофу здравоохранения в области инфекционной заболеваемости. Необходимы альтернативные пути профилактики присоединения бактериальной инфекции при острой вирусной патологии верхних дыхательных путей.

Для того чтобы предложить эффективную методику защиты, необходимо знать основные патологические механизмы развития инфекции. Следует помнить, что фактически каждая вирусная инфекция начинается с поверхности эпителия, а адгезия и колонизация эпителиальной поверхности являются основными факторами вирулентности (рис. 4, 5). По этой причине естественные механизмы защиты организма направлены против колонизации эпителиальных поверхностей (рис. 6). В жидкости на поверхности эпителия вырабатываются антимикробные вещества:

- лизоцим;
- β -дефензин (рис. 7, 8);

Рис. 6. Естественные защитные механизмы против колонизации слизистых оболочек

- Механическое удаление = мукоцилиарный клиренс
 - Подвижность ресничек
 - Нужная вязкость жидкости на эпителии (ELF)
 - Свободный ток секреторных выделений



- лактоферрин, сидерофоры;
- углеводороды, аналогичные рецепторам (рис. 9);
- секреторный IgA.

При снижении/нарушении местного иммунитета в слизистой оболочке имеется риск развития клинически проявляющихся патологических состояний (болезней), таких как:

- хронический полипозный синусит;
- повторные инфекции верхних дыхательных путей у детей;
- повторные инфекции мочевых путей у пациентов с нормальной уродинамикой;
- болезнь Крона;
- периодонтит.

Вирусные инфекции нарушают неспецифические защитные механизмы организма и способствуют развитию бактериальных суперинфекций несколькими путями:

- нарушение мукоцилиарного клиренса:
 - изменение вязкости секрета;
 - ненормальная подвижность ресничек;
 - усиленная адгезия бактерий к клеткам, инфицированным вирусами (рис. 10);
 - воспалительный ответ: подслизистый отек, обусловленный выработкой провоспалительных цитокинов [лейкотриены, простагландины PGE₂, PGD₂, PGF₂, простациклин, тромбосан, ФАТ (фактор активации тромбоцитов), нейрокинин А].
- Провоспалительные цитокины обуславливают:
- гриппоподобное состояние, лихорадку, боль в суставах;
 - бронхоконстрикцию, вазодилатацию, повышенную проницаемость сосудов;
 - сниженный синтез противомикробных пептидов.

Рис. 7. β -дефензин (антимикробные пептиды).

Эпителиоциты начинают образовывать антимикробные белки (38–42 аминокислоты) при контакте с патогенным микроорганизмом

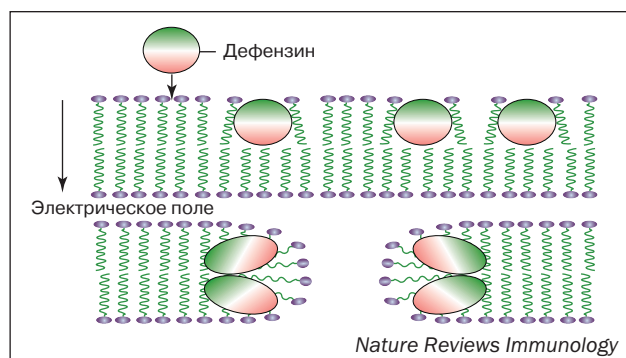


Рис. 8. Эффект β -дефензина на *P. aeruginosa* (совместно с Prof. Neuhuber, Univ. Erlangen)

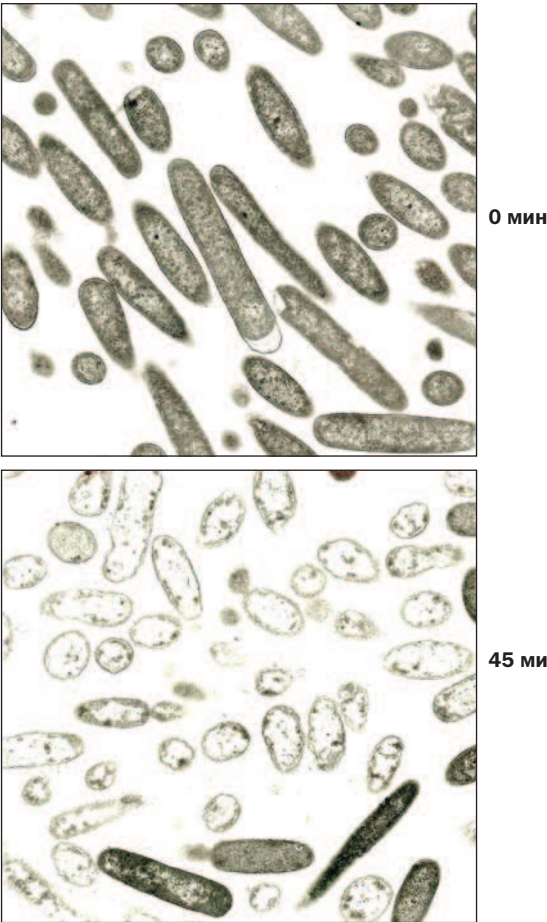


Рис. 9. Блокирование микробной адгезии

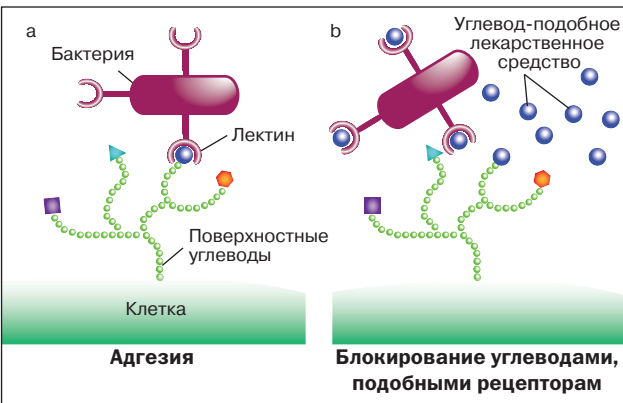
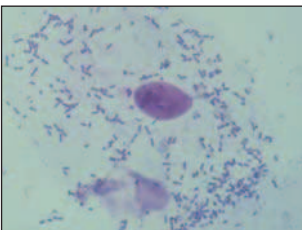


Рис. 10. Усиленная колонизация клетки эпителия слизистой оболочки носа *H. influenzae* при инфицировании респираторным синцитиальным вирусом (RS)



Многие ученые считают, что активация неспецифических защитных механизмов может быть достигнута путем применения фитопрепаратов. Для подтверждения этой гипотезы необходимо вспомнить механизм действия фитопрепаратов (рис. 11–14). Они оказывают противовоспалительное действие за счет антагонизма провоспалительным цитоки-

Рис. 11. Действие фитопрепаратов

- Улучшение мукоцилиарного клиренса
 - Секретолитические свойства: например, первоцвет, горечавка, бузина, вербена, щавель, тимьян, плющ
 - Секретомоторные свойства: лаванда, мирт, эвкалипт
- Непосредственное антимикробное действие

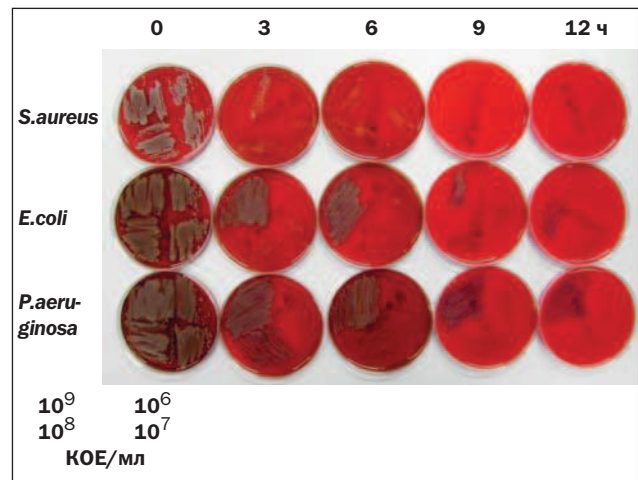
Рис. 12. Усиление движений ресничек при помощи эфирных масел

Субстрат	Основная частота	5 мкг/мл	20 мкг/мл
Эвкалипт	5/с	8/с	15/с
Лаванда	5/с	6/с	12/с
Мирт	5/с	6/с	12/с
Камфора	5/с	4/с	2/с
Ментол	5/с	3/с	2/с

Рис. 13. Действие фитопрепаратов

- Антимикробные свойства при местном применении (зверобой, тимьян, ромашка, сосна горная, шалфей, различные эфирные масла)
- Антивирусные свойства
- Стимуляция β -дефензинов
- Блокирование адгезии при помощи углеводов, аналогичных рецепторам, содержащихся в фитопрепаратах

Рис. 14. Антимикробная активность 0,1% экстракта масла сосны горной



нам (тритерпены во многих растениях), снижения экспрессии СОС2, образования РЕГ2, спазмолитической активности (β 2-симпатомиметические свойства).

Рассмотрим эффективность фитопрепарата на примере среднего отита. Обструкция евстахиевой трубы при ОРВИ приводит к бактериальной суперинфекции полости среднего уха и возникновению основного симптома — боли в ухе. Раннее начало лечения противовоспалительными средствами (фитопрепаратами) «открывает» евстахиевы трубы и предотвращает бактериальную суперинфекцию полости среднего уха. Stierna и соавт. показали эффективность Синупрега для профилактики бактериальной инфекции на лабораторных животных (рис. 15). Ранее мы имели только наблюдательные исследования для подтверждения клинической эффективности фито-

Рис. 15. Исследования Синупрета на животных

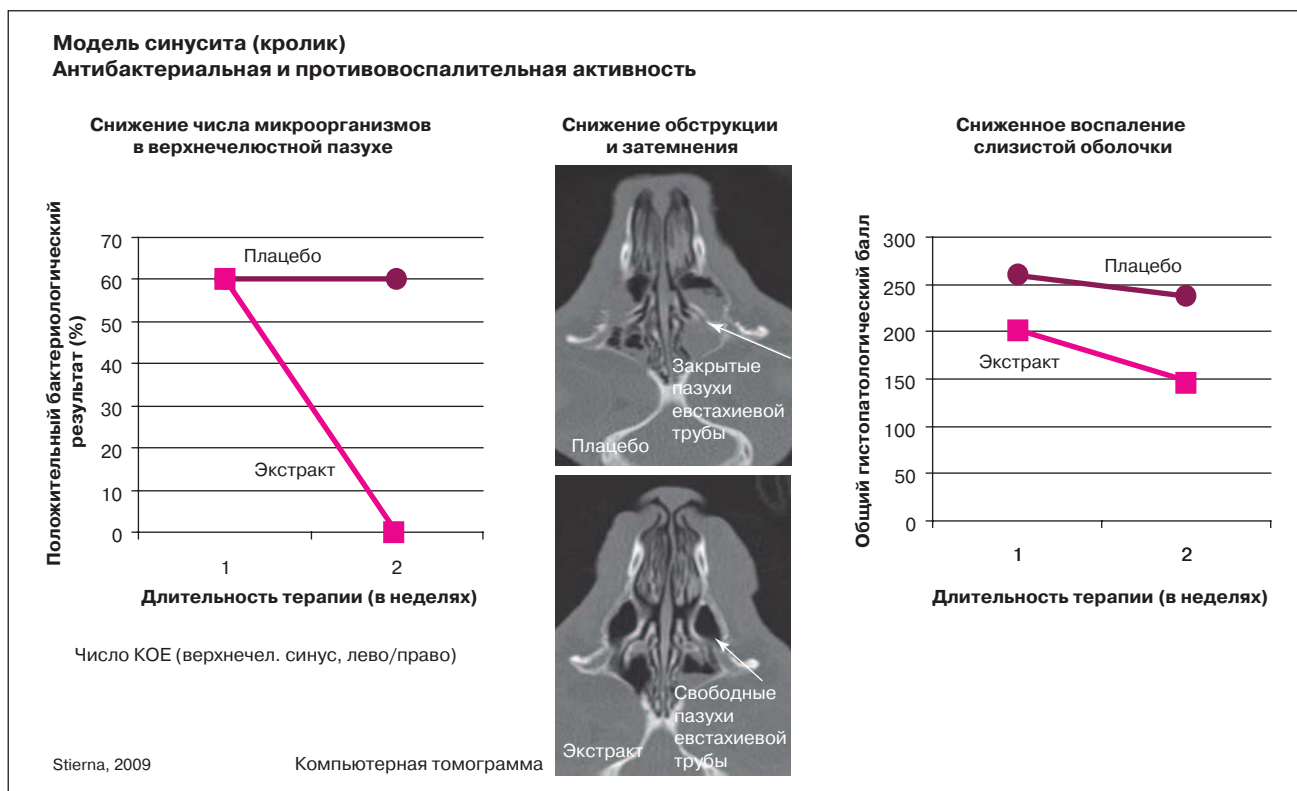


Рис. 16. Синупрет капли/драже у детей. Наблюдательное исследование (риносинусит)

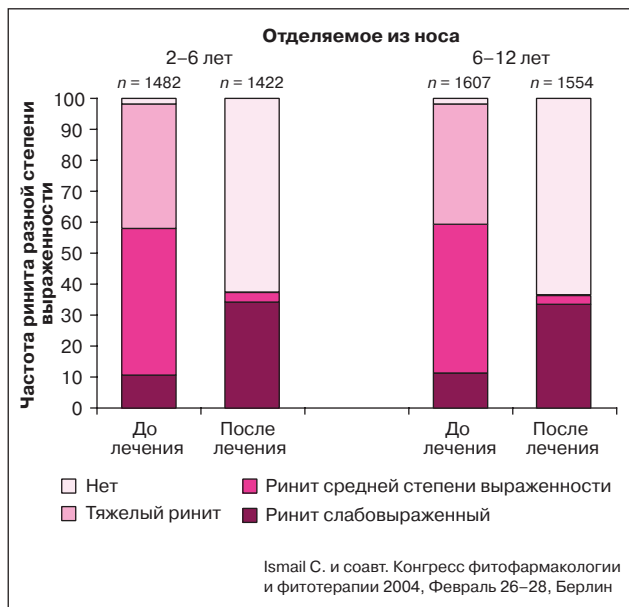
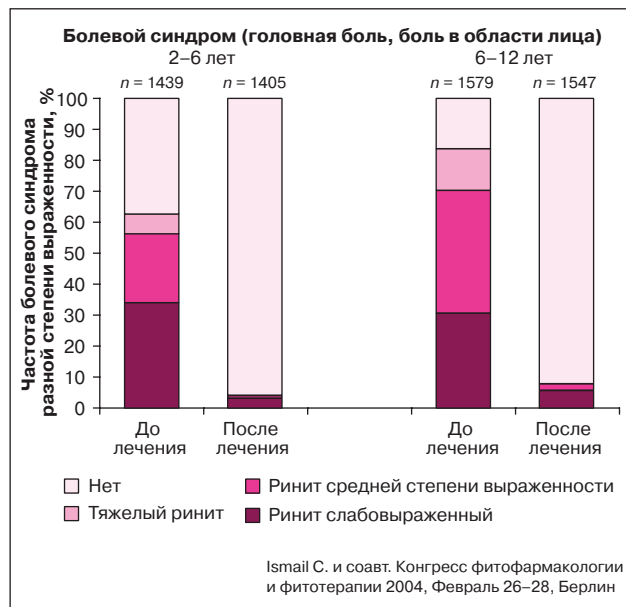


Рис. 17. Синупрет капли/драже у детей. Наблюдательное исследование (риносинусит)



препарата (рис. 16), теперь мы уже можем представить результаты рандомизированных проспективных, двойных слепых исследований с необходимым количеством пациентов в соответствии с Европейскими требованиями (руководством) по надлежащей клинической практике CPMP/ICH/135/95. На рис. 17–19 представлены этапы многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах эффективности и безопасности растительного лекарственного препарата (сухой экстракт BNO-1016) у пациентов с острым риносинуситом. Данное исследование показало, что фитотерапия имеет право

на существование в современной медицине (рис. 20). Необходимо только ответственное отношение к лекарственным средствам и понимание того, что их использование может быть сопряжено с риском для организма человека. Эффективность и безопасность фитопрепаратов нужно доказывать так же, как и у химически синтезированных лекарственных средств. Этому способствует активно развивающееся относительно новое направление в медицине — фитониринг.

Фитониринг (от греч. *phyto* — растение, англ. *engineering* — технология) — научно-технологическая концепция, которая возникла в Германии на рубеже XX и XXI веков и стала свя-

Рис. 18. Результаты: первичная конечная точка

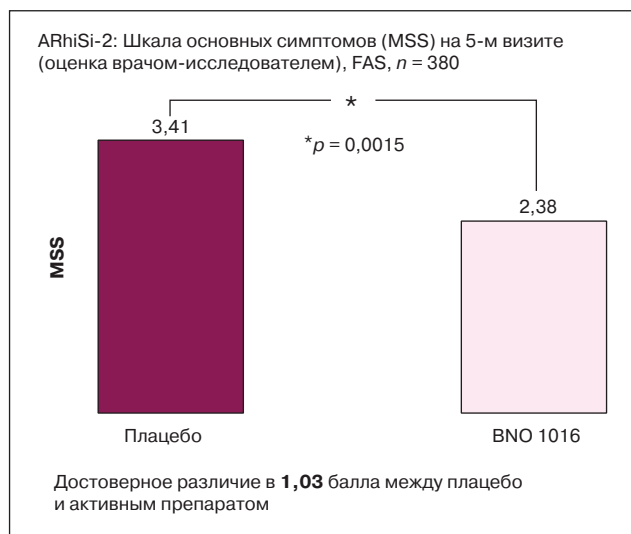


Рис. 19. Результаты: УЗИ придаточных пазух

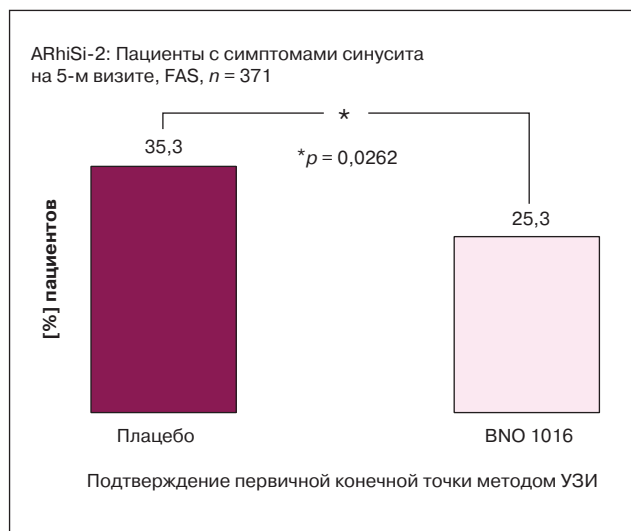


Рис. 20. Заключение

- Появление микроорганизмов со множественной устойчивостью в обществе обусловлено беспорядочным применением антибиотиков для профилактики бактериальной суперинфекции
- Фитопрепараты стимулируют неспецифические механизмы защиты организма, направленные против колонизации слизистых оболочек
- Эти препараты поддерживают естественные механизмы защиты организма

зующим звеном классической натуропатии и современных фармацевтических изобретений. Новый подход к производству, оценке эффективности и безопасности производимых лекарственных средств позволил устранить ограничения для назначения препаратов растительного происхождения. Это произошло отчасти потому, что состав их стандартизирован, а также в связи с тем, что все исследования основаны на принципах доказательной медицины, а на рынок выпускаются только те препараты, эффективность которых сочетается с высоким профилем безопасности. Это позволяет практикующим врачам назначать одно поликомпонентное средство вместо нескольких, улучшив комплаентность при уменьшении стоимости терапии.

Затяжной насморк? Гайморит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®



Рег. уд. ПН° 014247/01; 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



Трава вербены



Цветки бузины



Корни горечавки



Трава щавеля



Цветки первоцвета

www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет